

(19) Federal Republic

of Germany



German
Patent Office

(12) Patent

(10) DE 40 28 957 C2

[bar code]

(51) Int. Cl.⁵:

A 61 K 31/195

A 61 K 35/78

(21) File No.: P 40 28 957.5-41

(22) Filing Date: 09/12/1990

(43) Disclosure Date: 03/19/1992

(45) Publication of
patent granting: 05/11/1994

DE 40 28 957 C2

An opposition can be filed within three months of publication.

(73) Patent holder:

Bock, Oliver, 90571 Schwaig, DE; Bock, Josef,
90571 Schwaig, DE

(74) Representative:

Diehl, H., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., 80639
Munich; Glaeser, J., Dipl.-Ing., 22767
Hamburg; Hiltl, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Burger, E., Dipl.-Ing., Patent Attorneys, 80639
Munich

(72) Inventor:

Bock, Oliver, 8501 Schwaig, DE

(56) Documents considered for evaluation of patentability:

DE 38 26 962 A1

CH 6 75 536 A5

BE 8 91 987

US 46 10 873 A

US 42 24 319 A

US 39 88 434 A

US 48 47 070

US 46 06 912

US 42 24 310

EP 03 81 445 A2

EP 00 79 611

WO 88/00 044 A1

WO 86/03 674 A1

FIEDLER:

Herbert P: Lexicon of Excipients for Pharmacy,
Cosmetics and Related Fields, 2nd Edition,

EDITIOCATOR AULENDORF, 1981, pages 361-
363;

(54) Oral Therapeutic Agent

DE 40 28 957 C2

Description

The invention concerns an oral therapeutic agent with a vehicle and a content of EDTA, as well as its use, to prevent and treat periodontopathies.

There is a broad application spectrum in the medical field for ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), especially in the form of the disodium salt (NaEDTA). For example, in clinical practice, it is successfully used in heavy metal intoxications, to dissolve kidney stones, to reduce blood calcium level and to improve blood circulation in aging arteries.

EDTA is increasingly gaining significance in dentistry as well.

WO 88 000 44 A1 describes a mouth rinse based on EDTA, which is supposed to prevent enrichment of metals, especially heavy metals, in the mouth area. Use of modern tooth fillings, which consist of alloys of a number of metals, can lead to enrichment of metals of tooth surfaces and in the mucosa, which can result in allergic reactions of the patient. In order to prevent this enrichment of metals, the property of EDTA to form water-soluble, unionized complexes with alkaline earth and other divalent metal ions is exploited. The metal so bonded can then be eliminated from the mouth without enrichment occurring.

WO 86 036 74 A1 also describes a mouth rinse based on EDTA that prevents formation of tartar. In order for tartar to be formed, a porous layer of organic material must first form on the tooth surface (plaque). Calcium and phosphate ions can diffuse into this layer and react to different calcium phosphates. The porous layer is strengthened and hardened to tartar by crystallization of these phosphates. In order to prevent formation of calcium phosphate, the property of EDTA to form water-soluble complexes with calcium ions is again exploited. In this way, formation of tartar is counteracted.

CH 675 536 A5 discloses, as another use of EDTA, a cleaning agent, with which cavities in teeth, as well as root canals, can be cleaned of contaminants after dental treatments. This cleaning agent can also be used for sterilization of healthy tooth substance, in conjunction with an antibacterial active ingredient, like p-hydroxybenzoic acid.

It is also known that the cell surface of mostly gram-negative, but also certain gram-positive bacteria is damaged by exposure to EDTA. Tris-buffers then intensify the effects of EDTA. Gram-negative bacteria that are exposed to EDTA-tris exhibit increasing permeability (i.e., increased cell wall permeability with a corresponding destruction of internal equilibrium) relative to extracellular solutions, as well as leakage of intracellular solutions. They are also sensitized to lysozyme, an endogenous defense system, bactericides and antibiotics, and they release periplasmic enzymes and proteins associated with the cell membrane, as well as lipopolysaccharides, proteins, phospholipids and divalent cations from the cell wall. Potentiation of the effect of antimicrobial substances therefore occurs by the use of EDTA-tris. EDTA has thus far been used as an antimicrobial substance only in some areas of veterinary medicine.

There is no doubt that microorganisms play the main role in the development of inflammatory gum and periodontal diseases. A number of studies in recent years have shown that the relative increase of different specific microorganisms, mostly gram-negative anaerobic bacteria, is typical of certain diseases in the periodontium. On the other hand, mostly (namely, up to 85%) gram-positive germs have been found in the primarily supragingival plaque of the clinically healthy periodontium.

In gingivitis, the percentage of rods, as well as the percentage of gram-negative bacteria, increases (55% gram-positive bacteria; 45% gram-negative bacteria, 50% of which are obligate anaerobes).

During actual periodontitis, a further increase in gram-negative anaerobic germs occurs. All the pathogens found produce pathological changes in the periodontium in germ-free experimental animals, which are expressed mostly in massive bone degradation.

Thus far, the elimination of bacterial plaque has been attempted by using numerous chemotherapeutic agents. The effect of these substances is different.

For example, bactericides have been used, which delay multiplication of bacteria. The number of microorganisms has also been reduced by using metal salts or enzyme derivatives. Moreover, enzymatic activity of bacteria, mostly acid formation, has been disrupted by appropriate agents or suppressed. All these agents, however, were not able to effectively prevent periodontopathies.

An agent widely used in the last 15 years against periodontopathies is chlorhexidine digluconate, which inhibits plaque formation, can reduce gingivitis or prevent its formation and result in an up to 73% reduction of tartar formation. However, it only acts against gram-positive pathogens bacteriostatically, but does not control the main causal agents of periodontopathies, namely, gram-negative pathogens. A reduction of sensitivity of oral microorganisms relative to chlorhexidine preparations will further limit the use of this agent in the future. Another shortcoming of chlorhexidine-containing agents is the bitter taste and the loss of sensation of taste (reversible) after use from two to three weeks.

The task of the present invention is therefore to provide a therapeutic agent for local oral application, which has a pleasant taste, is free of side effects and guarantees effective control of mostly gram-negative bacteria. In particular, the task is to provide an effective chemotherapeutic agent for control of periodontopathies.

This task is solved by the invention with a therapeutic agent for the oral area of the type just mentioned, which additionally contains at least one astringent, and whose pH value is set at a value from 5 to 9 by means of tris(hydroxymethyl)-aminomethane.

This therapeutic agent is free of side effects during local oral application and is practically not resorbed in the intestine.

EDTA, which is the medical standard as antidote in heavy metal intoxications and treatment of arteriosclerosis in humans, is used for the first time as an antibacterial agent in human medicine.

It has proven favorable if EDTA is present in the form of an alkali salt, preferably as NaEDTA. Solid, pasty or liquid substances are considered as vehicles for EDTA. Pasty or liquid vehicles are particularly suitable. A liquid vehicle preferably consists of distilled or demineralized water or an aqueous solution.

Although there are no specific limits for EDTA content in a therapeutic agent, it is advantageous to use it in amounts from 0.2 to 1.0 wt.%, preferably 0.4 to 0.8 wt.%, especially about 0.6 wt.%.

Therapeutically positive effects cannot be detected, if, for example, pure NaEDTA is administered in aqueous solution. Such a solution has a pH value of 3.93. A therapeutically positive effect, however, is particularly pronounced if the pH value of the solution is set at a value between 5 and 9, preferably a pH value of about 8 being chosen, and an astringent and tris(hydroxymethyl)-aminomethane are added to the therapeutic agent. The pH value adjustment can be accomplished by appropriate basic substances, for example, dilute NaOH solution.

It is proposed according to the invention to add tris(hydroxymethyl)-aminomethane to the therapeutic agent, in which case EDTA-tris is formed. This compound additionally acts with a significant intensification of the anti-phlogistic effect of the therapeutic agent. Since a tris(hydroxymethyl)-aminomethane solution reacts basic, this can also optionally be used to adjust the desired pH value.

Unexpected synergistic effects in the control of periodontopathies are achieved, if EDTA-tris and astringents are administered in combination. The therapeutic agent according to the invention therefore contains at least one astringent. Usable astringents according to the invention include alpha-bisabolol and Hammamelis extract. The reason for this favorable interaction is still unknown, but it could be demonstrated without doubt that the antibacterial effect of EDTA-tris is significantly improved by addition of astringents.

In addition to the EDTA, tris(hydroxymethyl)-aminomethane and at least one astringent, other ordinary additives can also be contained in the therapeutic agent according to the invention. For example, flavorings, as well as emulsifiers, are mentioned, which can be used individually or in combination.

Finally, vitamin A and/or vitamin E can also be present in the therapeutic agent according to the invention. These vitamins primarily serve as antioxidants, which counteract pathologically increased formation of so-called "free oxygen radicals" (FR). These FR have an unpaired electron in the outer shell, so that they are extremely unstable and react almost spontaneously with any compound in the environment. Many chemical reactions with FR occur under normal circumstances in the body and are essential for maintaining health. Through the action of pathological factors on the formation process of FR, their amount is increased, so that they can, in turn, cause numerous pathological phenomena.

The extent to which pathologically elevated FR concentrations play a role in periodontopathies is still not precisely known at the moment. However, it has been shown that FR exert a central function, for example, in non-specific cellular immune defense by macrophages. During defense reactions of macrophages to any exogenous antigen, a strong increase in FR activity in the macrophages could be measured and the antigen is virtually "burned" by the macrophages. In disorders of FR formation in the macrophages and during chronic overload of macrophages by too many antigens and unduly long supply of antigens, burning of the macrophages themselves can occur, with subsequent breakdown of the local immune response and takeover by the antigens (for example, bacteria).

It is therefore clear that the bacteria-caused periodontopathy, to a certain extent, can also be attributed to insufficient immune defense. It is therefore favorable in such cases to add vitamin A and/or vitamin E to the therapeutic agent according to the invention to support natural immune defense.

The EDTA-containing therapeutic agent according to the invention can advantageously be used as an agent to care for the oral cavity and throat.

In addition, the therapeutic agent according to the invention can be used with particular advantage to prevent and treat periodontopathies, as will also become apparent from the following examples.

Example

A ready-to-use mouth rinsing solution of the following composition was prepared (data in wt.%):

NaEDTA	0.60	
alpha-bisabolol		0.005
Hammamelis extract	0.10	
Flavoring	0.12	
Distilled water		98.54
Emulsifier 1		0.625
Emulsifier 2		0.01

Tris(hydroxymethyl)-aminomethane was also added to the aforementioned aqueous composition, until the solution had a pH value of 8.

The curative effect on inflammatory processes of periodontal tissue was tested with the therapeutic agent according to the invention just described in the form of a mouth rinsing solution. The investigated patients suffered from chronic catarrhal gingivitis and periodontitis. The originally treated group consisted of 18 patients. After normal tooth care with a toothbrush and commercial toothpaste, the patients rinsed their oral cavity with the mouth rinse according to the invention twice a day for a period of 10 minutes. The patients perceived the taste of the mouth rinse as pleasant. Side effects caused by the therapeutic agent according to the invention were not observed during the time of the experiment and beyond it.

The degree of periodontopathy was determined before treatment and the results of treatment with the mouth rinse solution according to the invention were then determined clinically and histologically.

Clinical examination occurred by determining the gingival index (GI) according to Silness-Löe (1967), in which the inflammatory changes of the gingiva are investigated macroscopically and classified as follows on a scale from 0 to 3:

- 0 – Gingiva without signs of inflammatory change
- 1 – Slight inflammation, slight change in color and structure
- 2 – Moderate inflammation, moderate redness with edema and hypertrophy, bleeding under pressure
- 3 – Severe inflammatory changes, severely reddened, hypertrophy, spontaneously bleeding, ulcerating.

The gingival index of an individual is determined by the average value of the GI of all investigated individual teeth. The series of investigated teeth includes:

-- 16-- -- -- -- 1 21-- -- 24-- -- --
I.....
 -- -- -- 44-- -- 41 I -- -- -- -- 36-- --

The gingival index of all teeth was determined in all patients before treatment, as well as two and three weeks after the beginning of treatment.

For histologic (microscopic) examination of the inflammatory gingiva changes, parts of the interdental gingiva, both in the front, and also in the premolar region, in the lower and upper jaw were removed and collected before the beginning of treatment and two and three weeks after the beginning of treatment. The collected tissue samples were fixed in 10% formaldehyde, further processed with ordinary histologic techniques and stained with hematoxylin-eosin.

The histologic picture was classified as follows with respect to the success of the treatment of inflammatory gingiva changes, referred to persistent chronic inflammatory infiltrates of the protective tissue and reformation of epithelial proliferations:

- a) In patients with very good results in comparison with the initial state, i.e., before treatment, only a slight thickening of the surface functional epithelium was observed, under which only a slight (vanishingly small) round cell infiltrate remained. The infiltrate surrounding the corium vessels disappeared.
- b) In the group with good treatment results, thickening of the surface epithelium and dilated vessels in the corium with loosening of the connective tissues remained. The round cell infiltrates were largely reduced in size or fully disappeared.
- c) In cases with a satisfactory result, a small thickening of a surface epithelium appeared with keratinization in locations. In the deeper layers, numerous vessels with large round cell infiltrates were still found.
- d) In unsatisfactory results, the original histologic picture of the investigated interdental papillae was unchanged after two or three weeks.

Evaluation of the clinical and histological examinations gave the following result:

Of 18 originally examined patients, it was possible after two weeks to examine 16 of them clinically and 15 histologically, since, in one preparation (sample), no corium was taken during tissue removal and examination of the inflammatory changes was therefore impossible. After three weeks of treatment, it was still only possible to examine eight patients clinically and histologically. The other eight no longer came for examination, in view of the fact that their complaints had disappeared and to avoid removal of the interdental papillae.

After two weeks of treatment, both a subjective and objective improvement of the inflammatory, clinically observed changes were confirmed in all 16 examined patients. Three weeks after the beginning of treatment, a further clinical improvement was observed in six of the eight patients, who came for the last examination, in comparison with the state after two weeks of treatment, whereas no change of GI relative to the state after two weeks of treatment was found in two patients. In a comparison with the original state before the beginning of treatment, however, an improvement was observed in all patients. The GI values of the patients after two weeks of treatment had diminished, on average, by 1.15 from an original average GI value of 1.56 to 0.41. The smallest difference in GI values, i.e., the smallest therapeutic effect, was observed in the front segment of the lower jaw, where the average GI value of 1.60 before treatment had declined to 0.73 after two weeks of treatment.

Overall, of 15 histologically examined cases, 11 patients showed an improvement of the inflammatory states after two weeks of treatment. Five of these had very good results, five good results and in one case a satisfactory result was achieved. Only in four cases were there no changes in the histologic findings. These cases had to be classified as unsatisfactory. This was very probably caused by greater extent of the inflammation in the sense of periodontitis with deep periodontal pockets, because of the presence of subgingival tartar and a significant amount of microbial plaque. After three weeks of treatment, a histologic improvement could then be observed in all eight still available patients.

The probability of reliability of the improvement of the histologic picture after treatment with the therapeutic agent according to the invention was determined by a so-called parametric sign test: the improvement (+) appeared 11 times, no improvement (-) 4 times. The critical value for $n = 15$ is 4 for a 90% probability.

Comparison of the clinical examination results (according to GI) with the histologic results showed that an agreement in improvement occurred in cases, in which the average GI value before treatment was not higher than 1.83. The cases in which the GI value was higher than 1.83 were histologically unchanged.

Clinical examination of the therapeutic effect by the gingival index of a patient therefore showed a 100% therapeutic effect, histologic examination had a 90% therapeutic effect. Only in four treated patients did the histologic image of the inflammatory papillae remain unchanged, although subjective and clinical signs (according to GI) of improvement were observed in these patients.

One of the main causes for the not 100% therapeutic effect of the therapeutic agent according to the invention, with reference to histologic findings, could lie in the poor discipline of the investigated patients, who did not precisely follow the instructions of the physician.

A bactericidal and bacteriostatic effect of the EDTA-containing therapeutic agent according to the invention for local oral application was demonstrated by a reduction, in some patients, even by complete disappearance of the round cell infiltrates in the gingiva area. A positive, curative effect of the therapeutic agent according to the invention could be demonstrated in patients suffering from catarrhal gingivitis and periodontitis. The therapeutic agent according to the invention therefore represents a pleasantly tasting, side effect-free, effective agent for controlling periodontopathies.

In order to demonstrate that the therapeutic agent according to the invention does attack the tooth coating, i.e., primarily bacteria, but not the tooth-hard substances, like enamel, dentin and the root element, the following test was also conducted. One hundred extracted teeth were placed for three weeks in the aforementioned ready-for-use mouth rinse solution. The solution was then investigated for an increase in calcium phosphate content (the tooth hard substances consist of up to 96% of this substance). This study showed that no calcium phosphate was dissolved out by EDTA of the therapeutic agent according to the invention from the crystals of the tooth-hard substances. The active ingredient concentration is probably too low for this and bonding of calcium phosphates in the prisms of the tooth-hard substances too strong.

Comparative Example (subsequently submitted)

In this example, the results of a comparative study between an aqueous solution with pure NaEDTA and the therapeutic agent according to the invention for the mouth area are described.

For this purpose, a ready-to-use mouth rinse solution with the following composition was prepared (data in wt.%):

NaEDTA	0.60
Distilled water	99.40

With this mouth rinse solution, the curative effect on inflammatory processes of periodontal tissue was tested. The study was conducted in 10 patients suffering from chronic gingivitis and periodontitis.

At the same time, a ready-to-use mouth rinse solution according to the invention of the following composition was prepared (data in wt.%):

NaEDTA	0.60
alpha-bisabolol	0.005
Hammamelis extract	0.10
Flavorings	0.12
Distilled water	98.54
Emulsifier 1	0.625
Emulsifier 2	0.01

Tris(hydroxymethyl)-aminomethane was also added to the last-named aqueous composition, until the solution had a pH value of 8.

The curative effect on inflammatory processes of periodontal tissue was also tested with the mouth rinse solution according to the invention described above. This study was conducted on a total of 34 patients with chronic gingivitis and periodontitis.

The two mouth rinse solutions differed essentially, on the one hand, in that the second solution contained astringents as active and synergistically acting substances, as well as, on the other hand, by the fact that adjustment of the pH value occurred with a tris-buffer, in which EDTA-tris is formed in the ready-to-use solution.

By means of a double-blind study, the unexpected synergistic effect of the astringents and tris-buffer on the Na salt of EDTA was found in the therapeutic agent according to the invention.

The clinical study then occurred by determination of the following indices in the patients:

1. Gingival index (GI) according to Silness-Löe (1967), as further explained in the preceding example,
2. Papilla bleeding index (PBI), in which the inflammatory changes of the gingiva are investigated macroscopically by probing in the sulcus gingivae by means of a blunt probe and classified on a scale of 0 to 4.

- 0 – No bleeding found
- 1 – One bleeding point during probing of the sulcus
- 2 – Several bleeding points that can form a line
- 3 – Interdental space filled with blood right after probing
- 4 – Profuse bleeding after probing

3. Calculus index (CI), in which the amount of deposition of tartar on the teeth is evaluated macroscopically.

- 0 – No tartar present
- 1 – Supergingival tartar, maximum 1/3 of tooth crown covered
- 2 – Supergingival tartar, maximum 2/3 of tooth crown covered, or subgingival tartar
- 3 – Supergingival tartar, more than 2/3 of the tooth crown covered, or subgingival tartar circular.

Except for the patient group treated with pure NaEDTA solution (0.6%), all other patients treated with the therapeutic agent according to the invention were compared with an active placebo group. This active placebo was the solution according to the invention, but without the active ingredient NaEDTA.

The aforementioned indices were determined in all the patients before treatment and three weeks after the beginning of treatment.

The results shown in the table were obtained:

Table

	Placebo before beginning of treatment	Placebo three weeks after beginning of treatment	Therapeutic agent before beginning of treatment	Therapeutic agent three weeks after beginning of treatment
Gingival index				
EDTA-tris with astringents	0.89	1.08	0.79	0.19
NaEDTA			1.04	1.1
Papilla bleeding index				
EDTA-tris with astringents	1.42	0.81	0.88	0.37
NaEDTA			2.1	2.1
Calculus index				
EDTA-tris with astringents	0.89	0.92	0.85	0.67
NaEDTA			1.58	1.81

The following conclusions could be drawn from the investigation results of the double-blind study shown in the table:

EDTA-tris, in conjunction with astringents, leads to a significantly reduced inflammation of the periodontium, expressed in the gingival index and papilla bleeding index units, in contrast to the employed active placebo, consisting only of astringents. In particular, relative to pure NaEDTA solution with the same concentration, which surprisingly showed virtually no statistically detectable effect on the recorded parameters, significant reductions were obtained of the inflammation of the periodontium during use of the therapeutic agent according to the invention.

A decalcifying effect, which manifested itself by a reduction in tartar formation, could also surprisingly not be found either in the active placebo or pure NaEDTA solution of the same concentration. This desired effect only occurred during use of the therapeutic agent according to the invention.

It therefore follows from the study, conducted with a total of 44 patients as an international double-blind study, that EDTA-tris, in conjunction with astringents, exerts an unexpected synergistic effect on control of inflammation in a diseased periodontium in contrast to pure Na salt of EDTA, which, according to the present results, at equal concentration has virtually no statistically detectable effect.

Claims

1. Therapeutic agent for the oral area with a vehicle and content of EDTA, **characterized in that** it additionally has at least one astringent and the pH value of the therapeutic agent is set at a value from 5 to 9 with tris(hydroxymethyl)-aminomethane.
2. Therapeutic agent according to Claim 1, characterized in that EDTA is present in the form of an alkali salt, preferably a sodium salt.
3. Therapeutic agent according to Claim 1 or 2, characterized in that the EDTA content is 0.2 to 1.0 wt.%, preferably 0.4 to 0.8 wt.%, especially about 0.6 wt.%.
4. Therapeutic agent according to one of the Claims 1 to 3, characterized in that the pH value is set at 8.
5. Therapeutic agent according to one of the Claims 1 to 4, characterized in that alpha-bisabolol and/or Hammamelis extract is contained as astringent.
6. Therapeutic agent according to one of the Claims 1 to 5, characterized in that the vehicle is liquid or pasty.
7. Therapeutic agent according to Claim 6, characterized in that the liquid vehicle is distilled water or an aqueous solution.

8. Therapeutic agent according to one of the Claims 1 to 7, characterized in that it additionally contains vitamin A and/or vitamin E.
9. Therapeutic agent according to one of the Claims 1 to 8, characterized in that it additionally contains one or more flavorings and/or one or more emulsifiers.
10. Therapeutic agent according to Claim 9, characterized by a content of 0.6 wt.% NaEDTA, 0.005 wt.% alpha-bisabolol, 0.10 wt.% Hammamelis extract, 0.12 wt.% flavoring, 0.625 wt.% of a first emulsifier, 0.01% of a second emulsifier, as well as distilled or demineralized water as remainder.
11. Therapeutic agent according to one of the Claims 1 to 10 for prevention and treatment of periodontopathies.



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 40 28 957 C 2

⑤① Int. Cl.⁵:
A 61 K 31/195
A 61 K 35/78

②① Aktenzeichen: P 40 28 957.5-41
②② Anmeldetag: 12. 9. 90
④③ Offenlegungstag: 19. 3. 92
④⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 11. 5. 94

DE 40 28 957 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:

Bock, Oliver, 90571 Schwaig, DE; Bock, Josef, 90571
Schwaig, DE

⑦④ Vertreter:

Diehl, H., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., 80639 München;
Glaeser, J., Dipl.-Ing., 22767 Hamburg; Hiltl, E.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Burger, E., Dipl.-Ing.,
Pat.-Anwälte, 80639 München

⑦② Erfinder:

Bock, Oliver, 8501 Schwaig, DE

⑤⑤ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE	38 26 962 A1
CH	6 75 536 A5
BE	8 91 987
US	46 10 873 A
US	42 24 319 A
US	39 88 434 A
US	48 47 070
US	46 06 912
US	42 24 310
EP	03 81 445 A2
EP	00 79 611
WO	88/00 044 A1
WO	86/03 674 A1

FIEDLER;

Herbert P: Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie,
Kosmetik und angrenzende Gebiete. 2.Aufl., EDITIO
CATOR AULENDORF, 1981, S.361-363;

⑤④ Therapeutikum für den Mundbereich

DE 40 28 957 C 2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Therapeutikum für den Mundbereich mit einem Träger und einem Gehalt an EDTA sowie seine Verwendung zur Prophylaxe und Therapie von Parodontopathien.

5 Für Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), insbesondere in Form des Dinatriumsalzes (NaEDTA), gibt es ein breites Anwendungsspektrum im medizinischen Bereich. In der Klinik wird es z. B. erfolgreich bei Schwermetallvergiftungen, zur Auflösung von Nierensteinen, zur Herabsetzung des Calciumblutspiegels und zur Verbesserung der Blutzirkulation in alternden Arterien eingesetzt.

Auch in der Zahnmedizin gewinnt EDTA zunehmend an Bedeutung.

10 Die WO 88 000 44 A1 beschreibt eine Mundspülung auf der Basis von EDTA, die eine Anreicherung von Metallen, insbesondere Schwermetallen, im Mundbereich verhindern soll. Der Einsatz moderner Zahnfüllungen, welche aus Legierungen einer Vielzahl von Metallen bestehen, kann zu einer Anreicherung von Metallen auf den Zahnoberflächen und in den Schleimhäuten führen, die allergische Reaktionen der Patienten zur Folge haben können. Um diese Anreicherung der Metalle zu verhindern, bedient man sich der Eigenschaft des EDTA, mit
15 Erdalkalien und anderen zweiwertigen Metallionen wasserlösliche, nichtionisierte Komplexe zu bilden. Die so gebundenen Metalle können damit aus dem Mund entfernt werden, ohne daß es zu einer Anreicherung kommt.

Die WO 86 036 74 A1 beschreibt ebenfalls eine Mundspülung auf der Basis von EDTA, welche die Bildung von Zahnstein verhindert. Damit Zahnstein gebildet werden kann, muß zuerst eine poröse Schicht aus organischem Material auf der Zahnoberfläche entstehen (Plaque). In diese Schicht können Calcium- und Phosphationen
20 hineindiffundieren und zu verschiedenen Calciumphosphaten reagieren. Durch die Kristallisation dieser Phosphate wird die poröse Schicht zu Zahnstein verstärkt und gehärtet. Um die Bildung von Calciumphosphat zu verhindern, bedient man sich wiederum der Eigenschaft des EDTA, mit Calciumionen wasserlösliche Komplexe zu bilden. Auf diese Weise wird der Entstehung von Zahnstein entgegengewirkt.

Als weitere Anwendung von EDTA offenbart die CH 675 536 A5 ein Reinigungsmittel, mit dessen Hilfe
25 Hohlräume in den Zähnen sowie Wurzelkanäle von Verunreinigungen nach Zahnbehandlungen gesäubert werden können. In Verbindung mit einem antibakteriellen Wirkstoff wie p-Hydroxybenzoesäure kann dieses Reinigungsmittel auch zur Sterilisation gesunder Zahnschubstanz dienen.

Darüber hinaus ist es bekannt, daß die Zelloberfläche von vor allem gramnegativen, aber auch gewissen grampositiven Bakterien durch eine Exposition gegenüber EDTA geschädigt wird. Tris-Puffer verstärken dabei
30 die Effekte von EDTA. Gramnegative Bakterien, die EDTA-Tris ausgesetzt werden, zeigen eine ansteigende Permeabilität (d. h. eine vergrößerte Zellwanddurchlässigkeit mit entsprechender Störung des inneren Gleichgewichtes) gegenüber extrazellulären Lösungen sowie eine Leckage von intrazellulären Lösungen. Sie sind außerdem sensibilisiert gegenüber Lysozym, einem körpereigenen Abwehrsystem, Bakteriziden und Antibiotika, und sie setzen periplasmatische Enzyme und mit der Zellmembran assoziierte Proteine sowie Lipopolysaccharide,
35 Proteine, Phospholipide und divalente Kationen aus der Zellwand frei. Es kommt somit durch die Anwendung von EDTA-Tris zu einer Potenzierung des Effekts von antimikrobiellen Substanzen. Bisher wurde EDTA als antimikrobielle Substanz nur in einigen Bereichen der Veterinärmedizin eingesetzt.

Es besteht kein Zweifel daran, daß Mikroorganismen bei der Entstehung von entzündlichen gingivalen und parodontalen Erkrankungen die Hauptrolle spielen. Eine Reihe von Studien in den letzten Jahren erwies, daß die
40 relative Zunahme von verschiedenen spezifischen Mikroorganismen, vor allem gramnegativen anaeroben Bakterien, für bestimmte Krankheitsbilder am Parodont typisch ist. In der vorwiegend supragingivalen Plaque des klinisch gesunden Parodontiums werden dagegen mehrheitlich, nämlich bis zu 85%, grampositive Keime gefunden.

Bei einer Gingivitis nimmt der Anteil der Stäbchen sowie der Anteil von gramnegativen Bakterien zu (55% grampositive Bakterien; 45% gramnegative Bakterien, davon 50% obligate Anaerobier).

Bei einer eigentlichen Parodontitis kommt es zu einer weiteren Zunahme der gramnegativen anaeroben Keime. Alle dabei gefundenen Erreger erzeugen beim keimfreien Versuchstier pathologische Veränderungen am Parodont, welche sich meistens in massivem Knochenabbau äußern.

Bisher wurde die Elimination der bakteriellen Plaque durch die Anwendung zahlreicher chemotherapeutischer Hilfsmittel versucht. Die Wirkung dieser Substanzen ist unterschiedlich.
50

Es wurden z. B. Bakterizide eingesetzt, die die Multiplikation der Bakterien verzögern. Außerdem wurde die Anzahl der Mikroorganismen durch den Einsatz von Metallsalzen oder Enzymderivaten reduziert. Weiterhin wurde die enzymatische Aktivität der Bakterien, vor allem die Säurebildung, durch geeignete Mittel gestört oder unterbunden. Alle diese Mittel konnten aber Parodontopathien nicht wirksam verhindern.

55 Ein in den letzten 15 Jahren viel verwendetes Mittel gegen Parodontopathien ist Chlorhexidindigluconat, das die Plaquebildung hemmt, eine Gingivitis reduzieren oder an der Entstehung hindern sowie eine bis zu 73%ige Verminderung der Zahnsteinbildung bewirken kann. Es wirkt jedoch nur gegen grampositive Erreger bakterio-
60 statisch, die Hauptverursacher von Parodontopathien, nämlich gramnegative, bekämpft dieses Mittel nicht. Ein Rückgang der Sensibilität oraler Mikroorganismen gegenüber Chlorhexidinpräparaten wird in Zukunft die Anwendung dieses Mittels weiter begrenzen. Nachteilig an chlorhexidinhaltigen Mitteln sind außerdem der bittere Geschmack und der, allerdings reversible, Verlust des Geschmacksempfindens nach einer Anwendung von 2 bis 3 Wochen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Therapeutikum zur lokalen oralen Anwendung zur Verfügung zu stellen, das einen angenehmen Geschmack aufweist, frei von Nebenwirkungen ist und eine
65 wirksame Bekämpfung von vor allem gramnegativen Bakterien gewährleistet. Insbesondere liegt die Aufgabe darin, ein effektives Chemotherapeutikum zur Bekämpfung von Parodontopathien anzugeben.

Diese Aufgabe löst die Erfindung durch ein Therapeutikum für den Mundbereich der eingangs genannten Art, das zusätzlich einen Gehalt an wenigstens einem Adstringens aufweist und dessen pH-Wert mittels Tris(hydrox-

ymethyl)-aminomethan auf einen Wert von 5 bis 9 eingestellt ist.

Dieses Therapeutikum ist frei von Nebenwirkungen bei lokaler oraler Anwendung und wird im Darm praktisch nicht resorbiert.

EDTA, das als Antidotum bei Schwermetallvergiftungen und bei der Behandlung von Arteriosklerose beim Menschen zum medizinischen Standard gehört, wird erstmals als antibakteriell wirkendes Mittel in der Humanmedizin eingesetzt.

Es hat sich als günstig erwiesen, wenn das EDTA in Form eines Alkalisalzes, vorzugsweise als NaEDTA, vorliegt. Als Trägermaterial für das EDTA kommen feste, pastöse oder flüssige Substanzen in Frage. Besonders geeignet sind pastöse oder flüssige Träger. Ein flüssiger Träger besteht vorzugsweise aus destilliertem oder entmineralisiertem Wasser oder einer wäßrigen Lösung.

Obwohl es keine spezifischen Grenzen für den Gehalt an EDTA im Therapeutikum gibt, ist es vorteilhaft, es in Mengen von 0,2 bis 1,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,4 bis 0,8 Gew.-%, besonders bevorzugt etwa 0,6 Gew.-%, einzusetzen.

Therapeutisch positive Effekte können nicht nachgewiesen werden, wenn z. B. reines NaEDTA in wäßriger Lösung verabreicht wird. Eine solche Lösung weist einen pH-Wert von 3,93 auf. Eine therapeutisch positive Wirkung ist jedoch besonders ausgeprägt, wenn der pH-Wert der Lösung auf einen Wert zwischen 5 und 9 eingestellt wird, wobei vorzugsweise ein pH-Wert von etwa 8 gewählt wird und dem Therapeutikum ein Adstringens und Tris(hydroxymethyl)-aminomethan zugesetzt wird. Die pH-Werteinstellung kann mittels geeigneter basischer Substanzen, beispielsweise verdünnter NaOH-Lösung, vorgenommen werden.

Es ist erfindungsgemäß vorgesehen, dem Therapeutikum Tris(hydroxymethyl)-aminomethan zuzusetzen, wobei EDTA-Tris entsteht. Diese Verbindung bewirkt zusätzlich noch eine signifikante Verstärkung des antiphlogistischen Effekts des Therapeutikums. Da eine Tris(hydroxymethyl)-aminomethanolösung basisch reagiert, kann diese gegebenenfalls auch zur Einstellung eines gewünschten pH-Werts verwendet werden.

Unerwartete synergistische Effekte bei der Bekämpfung von Parodontopathien werden erzielt, wenn EDTA-Tris und Adstringentien in Kombination verabreicht werden. Daher enthält das erfindungsgemäße Therapeutikum mindestens ein Adstringens. Erfindungsgemäß einsetzbare Adstringentien sind beispielsweise alfa-Bisabolol und Hammamelisextrakt. Der Grund für dieses günstige Zusammenwirken ist noch unbekannt, doch konnte zweifelsfrei gezeigt werden, daß die antibakterielle Wirkung von EDTA-Tris durch einen Zusatz an Adstringentien signifikant verbessert wird.

Neben dem EDTA, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan und mindestens einem Adstringens können in dem erfindungsgemäßen Therapeutikum noch weitere übliche Zusätze enthalten sein. Beispielhaft seien Geschmacksstoffe sowie Emulgatoren erwähnt, die einzeln oder in Kombination verwendet werden können.

Schließlich kann in dem erfindungsgemäßen Therapeutikum auch noch ein Gehalt an Vitamin A und/oder Vitamin E vorhanden sein. Diese Vitamine dienen in erster Linie als Antioxidantien, die einer pathologisch erhöhten Bildung von sogenannten "Freien Sauerstoffradikalen" (FR) entgegenwirken. Diese FR besitzen ein ungepaartes Elektron in der Außenschale, wodurch sie äußerst instabil sind und praktisch spontan mit jeder Verbindung der Umgebung reagieren. Viele chemische Reaktionen mit FR kommen unter normalen Umständen im Körper vor und sind zur Erhaltung der Gesundheit erforderlich. Durch die Einwirkung von pathologischen Faktoren auf den Entstehungsprozeß der FR erhöht sich ihre Menge, wodurch sie ihrerseits dann zahlreiche pathologische Erscheinungen verursachen können.

Inwieweit bei Parodontopathien pathologisch erhöhte FR-Konzentrationen eine Rolle spielen, ist im Moment noch nicht genau bekannt. Es ist jedoch erwiesen, daß FR zum Beispiel bei der unspezifischen zellulären Immunabwehr durch Makrophagen eine zentrale Funktion ausüben. Im Verlauf der Abwehrreaktion der Makrophagen auf ein beliebiges exogenes Antigen konnte man einen starken Anstieg der Aktivität von FR in den Makrophagen messen, das Antigen wird vom Makrophagen praktisch "verbrannt". Bei Störungen der Bildung von FR in den Makrophagen und bei chronischer Überlastung der Makrophagen durch zu viele Antigene und einer zu langen Zufuhr von Antigenen, kann es zu einem Verbrennen der Makrophagen selbst kommen, mit anschließendem Zusammenbruch der lokalen Immunantwort und Überhandnahme der Antigene (z. B. Bakterien).

Somit ist klar, daß die bakteriell verursachte Parodontopathie in gewisser Weise auch auf eine nicht ausreichende Immunabwehr zurückgehen kann. Es ist in solchen Fällen also günstig, dem erfindungsgemäßen Therapeutikum zur Unterstützung der natürlichen Immunabwehr Vitamin A und/oder Vitamin E zuzusetzen.

Das erfindungsgemäße EDTA-haltige Therapeutikum kann in vorteilhafter Weise als Mittel zur Pflege des Mund- und Rachenraumes eingesetzt werden.

Daneben kann das erfindungsgemäße Therapeutikum besonders vorteilhaft zur Prophylaxe und Therapie von Parodontopathien eingesetzt werden, wie auch aus den folgenden Beispielen deutlich wird.

Beispiel

Es wurde eine gebrauchsfertige Mundspüllösung der folgenden Zusammensetzung hergestellt (Angaben in Gew.-%):

NaEDTA	0,60
alfa-Bisabolol	0,005
Extr. Hammamelis	0,10
Geschmacksstoff	0,12
Destilliertes Wasser	98,54
Emulgator 1	0,625
Emulgator 2	0,01

10 Der obengenannten wäßrigen Zusammensetzung wurde ferner Tris(hydroxymethyl)-aminomethan zugesetzt, bis die Lösung einen pH-Wert von 8 aufwies.

15 Mit dem oben beschriebenen erfindungsgemäßen Therapeutikum in Form einer Mundspüllösung wurde der kurative Effekt auf entzündliche Prozesse parodontaler Gewebe getestet. Die untersuchten Patienten litten dabei an chronischer catarrhalischer Gingivitis und Parodontitis. Die ursprünglich behandelte Gruppe bestand aus 18 Patienten. Nach normaler Zahnpflege mit einer Zahnbürste und einer handelsüblichen Zahnpasta spülten die Patienten ihre Mundhöhle mit der erfindungsgemäßen Mundspüllösung zweimal täglich für einen Zeitraum von 10 Minuten. Die Patienten empfanden den Geschmack der Mundspüllösung als angenehm. Nebenwirkungen, verursacht durch das erfindungsgemäße Therapeutikum, während des Versuchszeitraumes und auch darüber hinaus wurden nicht beobachtet.

20 Der Grad der Parodontopathie wurde vor der Behandlung festgestellt und die Ergebnisse der Behandlung mit der erfindungsgemäßen Mundspüllösung wurden anschließend klinisch und histologisch bestimmt.

Die klinische Untersuchung erfolgte durch die Bestimmung des Gingiva-Index (GI) nach Silness-Löe (1967), bei dem die entzündlichen Veränderungen der Gingiva makroskopisch untersucht und wie folgt auf einer Skala von 0 bis 3 eingeteilt werden:

25

- 0 — Gingiva ohne Anzeichen einer entzündlichen Veränderung
- 1 — leichte Entzündung, leichte Veränderung in Farbe und Struktur
- 2 — mittelmäßige Entzündung, mittlere Rötung mit Ödem und Hypertrophie, Blutung auf Druck
- 3 — schwere entzündliche Veränderungen, stark gerötet, hypertrophiert, spontan blutend, ulzerierend.

30

Der Gingiva-Index eines Individuums wird bestimmt durch den Mittelwert der GI aller untersuchten einzelnen Zähne. Die Reihe der untersuchten Zähne umfaßt:

35

— — 16— — — — — I 21— — 24— — — —
I.....
 — — — — 44— —41 I — — — — — 36— —

40

Der Gingiva-Index aller Zähne wurde bei allen Patienten vor der Behandlung bestimmt, sowie 2 und 3 Wochen nach Behandlungsbeginn.

45

Für die histologische (mikroskopische) Untersuchung der entzündlichen Gingivaveränderungen wurden Teile der interdentalen Gingiva — sowohl in der Front — als auch in der Praemolarenregion, im Unter- sowie im Oberkiefer, vor Beginn der Behandlung sowie 2 und 3 Wochen nach Behandlungsbeginn entnommen und gesammelt. Die gesammelten Gewebeproben wurden in 10%igem Formaldehyd fixiert, mit üblichen histologischen Techniken weiterverarbeitet und mit Haematoxilin-Eosin gefärbt.

Das histologische Bild wurde im Hinblick auf den Erfolg der Behandlung der entzündlichen Gingivaveränderungen, bezogen auf persistierende chronisch entzündliche Infiltrate des Bindegewebes und Rückbildung der Epithelproliferationen, wie folgt eingestuft:

50

a) bei Patienten mit sehr guten Resultaten im Vergleich zum initialen Zustand, d. h. vor der Behandlung, wurde nur eine geringfügige Verdickung des oberflächlichen funktionalen Epithels beobachtet, unter welchem nur ein leichtes (verschwindend kleines) Rundzellinfiltrat verblieben war. Das die Corium-Gefäße umgebende Infiltrat verschwand.

55

b) In der Gruppe mit guten Behandlungsergebnissen blieben die Verdickung des Oberflächenepithels und im Corium erweiterte Gefäße mit einer Auflockerung des Bindegewebes erhalten. Die Rundzellinfiltrate wurden weitgehend in der Größe vermindert oder verschwanden vollständig.

60

c) In den Fällen mit befriedigendem Ergebnis erschien eine kleine Verdickung des Oberflächenepithels mit stellenweiser Keratinisierung. In den tieferen Schichten wurden noch zahlreiche Gefäße mit großen Rundzellinfiltraten gefunden.

d) Bei unbefriedigenden Ergebnissen war das originale histologische Bild der untersuchten interdentalen Papille nach 2 oder 3 Wochen unverändert.

65

Die Auswertung der klinischen und histologischen Untersuchungen ergaben das folgende Ergebnis:
 Von 18 ursprünglich untersuchten Patienten war es nach 2 Wochen möglich, 16 klinisch und 15 histologisch zu untersuchen, da in einer Präparation (Probe) kein Corium bei der Gewebeentnahme entnommen wurde und damit die Untersuchung der entzündlichen Veränderungen unmöglich war. Nach dreiwöchiger Behandlung war es nur noch möglich, 8 Patienten klinisch und histologisch zu untersuchen. Die anderen 8 kamen nicht mehr zur

Untersuchung mit Rücksicht darauf, daß ihre Beschwerden verschwunden waren und um die Entnahme der Interdentalpapillen zu umgehen.

Nach einer zweiwöchigen Behandlung bestätigte sich bei allen 16 untersuchten Patienten sowohl eine subjektive als auch eine objektive Verbesserung der entzündlichen, klinisch beobachtbaren Veränderungen. 3 Wochen nach Behandlungsbeginn wurde bei 6 Patienten von den 8 Patienten, die zur letzten Untersuchung kamen, im Vergleich zum Zustand nach zweiwöchiger Behandlung, eine weitere klinische Verbesserung beobachtet, während bei zwei Patienten keine Veränderung des GI gegenüber dem Zustand nach zweiwöchiger Behandlung gefunden wurde. Bei einem Vergleich mit dem ursprünglichen Zustand vor Behandlungsbeginn wurde jedoch bei allen Patienten eine Verbesserung beobachtet. Die GI-Werte der Patienten hatten nach einer zweiwöchigen Behandlung im Durchschnitt um 1.15 abgenommen, von einem ursprünglichen mittleren GI-Wert von 1.56 auf 0.41. Der kleinste Unterschied in den GI-Werten, d. h. der kleinste therapeutische Effekt, wurde im Frontsegment des Unterkiefers beobachtet, wo der mittlere GI-Wert von 1.60 vor der Behandlung auf 0.73 nach zweiwöchiger Behandlung abgenommen hatte.

Insgesamt zeigten von 15 histologisch untersuchten Fällen 11 Patienten eine Verbesserung der entzündlichen Zustände nach einer zweiwöchigen Behandlung. Von diesen hatten 5 sehr gute Ergebnisse, 5 gute Ergebnisse und in einem Falle wurde ein befriedigendes Ergebnis erzielt. Nur in 4 Fällen zeigten sich im histologischen Befund keine Veränderungen. Diese Fälle mußten als unbefriedigend eingestuft werden. Sehr wahrscheinlich wurde dies durch eine größere Ausdehnung der Entzündung, im Sinne einer Parodontitis mit tiefen parodontalen Taschen, durch die Anwesenheit von subgingivalem Zahnstein und durch eine beachtliche Menge mikrobieller Plaque verursacht. Nach dreiwöchiger Behandlung konnte dann bei allen 8 noch zur Verfügung stehenden Patienten eine histologische Verbesserung beobachtet werden.

Die Wahrscheinlichkeit der Sicherheit der Verbesserung des histologischen Bildes nach einer Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Therapeutikum wurde durch einen sog. parametric sign test bestimmt. Die Verbesserung (+) erschien 11mal, keine Verbesserung (-) 4mal. Der kritische Wert für $n = 15$ ist 4 für eine 90%ige Wahrscheinlichkeit.

Der Vergleich der klinischen Untersuchungsergebnisse (gemäß dem GI) mit den histologischen zeigte, daß eine Übereinstimmung in der Verbesserung in den Fällen auftrat, in denen der mittlere GI-Wert vor der Behandlung nicht höher als 1.83 war. Histologisch unverändert waren die Fälle, in denen der GI-Wert höher als 1.83 war.

Die klinische Untersuchung des therapeutischen Effekts durch den Gingiva-Index eines Patienten zeigte also einen 100%igen, die histologische Untersuchung einen 90%igen therapeutischen Effekt. Nur bei 4 behandelten Patienten blieb das histologische Bild der entzündlich veränderten Papillen unverändert, auch wenn bei diesen Patienten subjektive und klinische Zeichen (gemäß dem GI) der Verbesserung beobachtet wurden.

Eine der Hauptursachen für die nicht 100%ige therapeutische Wirkung des erfindungsgemäßen Therapeutikums in bezug auf den histologischen Befund mag in der schlechten Disziplin der untersuchten Patienten liegen, die den Anweisungen des Arztes nicht genau Folge leisteten.

Ein bakterizider und bakteriostatischer Effekt des EDTA-haltigen erfindungsgemäßen Therapeutikums für die lokale orale Anwendung wurde durch eine Verminderung, bei einigen Patienten sogar durch ein gänzlich Verschwinden der Rundzellinfiltrate im Gingivabereich gezeigt. Ein positiver kurativer Effekt des erfindungsgemäßen Therapeutikums konnte an Patienten, die an catarrhalischer Gingivitis und Parodontitis litten, nachgewiesen werden. Das erfindungsgemäße Therapeutikum stellt somit ein angenehm schmeckendes, nebenwirkungsfreies, wirksames Mittel zur Bekämpfung von Parodontopathien dar.

Um nachzuweisen, daß das erfindungsgemäße Therapeutikum zwar den Zahnbelag, d. h. in erster Linie Bakterien, aber nicht die Zahnhartsubstanzen wie Schmelz, Dentin und Wurzelzement angreift, wurde noch der folgende Test durchgeführt. 100 extrahierte Zähne wurden für 3 Wochen in die oben erwähnte gebrauchsfertige Mundspüllösung eingelegt. Die Lösung wurde anschließend auf einen Anstieg im Kalziumphosphatgehalt untersucht (Zahnhartsubstanzen bestehen bis zu 96% aus dieser Substanz). Diese Untersuchung zeigte, daß durch das EDTA des erfindungsgemäßen Therapeutikums keinerlei Kalziumphosphat aus den Kristallen der Zahnhartsubstanzen herausgelöst wurde. Die Wirkstoffkonzentration ist hierfür wahrscheinlich zu niedrig und die Bindung der Kalziumphosphate in den Prismen der Zahnhartsubstanzen zu stark.

Vergleichsbeispiel (nachgereicht)

In diesem Beispiel sind die Ergebnisse einer vergleichenden Studie zwischen einer wäßrigen Lösung mit reinem NaEDTA und dem erfindungsgemäßen Therapeutikum für den Mundbereich beschrieben.

Dazu wurde eine gebrauchsfertige Mundspüllösung der folgenden Zusammensetzung hergestellt (Angaben in Gew.-%):

NaEDTA	0,60	
Destilliertes Wasser	99,40	

Mit dieser Mundspüllösung wurde der kurative Effekt auf entzündliche Prozesse parodontaler Gewebe getestet. Diese Untersuchung wurde bei zehn Patienten durchgeführt, die an chronischer Gingivitis und Parodontitis litten.

Gleichzeitig wurde eine gebrauchsfertige erfindungsgemäße Mundspüllösung der folgenden Zusammensetzung hergestellt (Angaben in Gew.-%):

	NaEDTA	0,60
	alpha-Bisabolol	0,005
	Extr. Hammamelis	0,10
	Geschmacksstoff	0,12
5	Destilliertes Wasser	98,54
	Emulgator 1	0,625
	Emulgator 2	0,01

10 Der zuletztgenannten wäßrigen Zusammensetzung wurde ferner Tris(hydroxymethyl)-aminomethan zugesetzt, bis die Lösung einen pH-Wert von 8 aufwies.

Auch mit der oben beschriebenen erfindungsgemäßen Mundspüllösung wurde der kurative Effekt auf entzündliche Prozesse parodontaler Gewebe getestet. Diese Untersuchung wurde an insgesamt 34 Patienten mit chronischer Gingivitis und Parodontitis durchgeführt.

15 Die beiden Mundspüllösungen unterscheiden sich im wesentlichen einerseits dadurch, daß die zweite Lösung Adstringentien als aktive und synergistisch wirkende Substanzen enthielt, sowie andererseits dadurch, daß die Einstellung des pH-Werts durch einen Tris-Puffer erfolgte, wobei das EDTA-Tris in der gebrauchsfertigen Lösung entsteht.

20 Anhand einer Doppelblindstudie wurde der unerwartet synergistische Effekt der Adstringentien und des Tris-Puffers auf das Na-Salz des EDTA in dem erfindungsgemäßen Therapeutikum gefunden.

Die klinische Untersuchung erfolgte dabei durch Bestimmung folgender Indices bei den Patienten:

25 1. Gingiva Index (GI) nach Silness-Löe (1967), wie im vorgehenden Beispiel näher erläutert,
2. Papillen-Blutungs-Index (PBI), bei dem die entzündlichen Veränderungen der Gingiva gleichfalls makroskopisch durch Sondierung im Sulcus gingivae mittels einer stumpfen Sonde untersucht und auf einer Skala von 0 bis 4 eingeteilt werden.

30 0 — keine Blutung feststellbar
1 — ein Blutungspunkt bei Sondierung des Sulcus
2 — mehrere Blutungspunkte, die eine Linie bilden können
3 — Interdentalraum füllt sich mit Blut kurz nach Sondierung
4 — profuse Blutung nach Sondierung

35 3. Calculus-Index (CI), bei dem die Menge der Anlagerung von Zahnstein an die Zähne makroskopisch beurteilt wird.

40 0 — kein Zahnstein vorhanden
1 — supragingivaler Zahnstein, bedeckt max. 1/3 der Zahnkrone
2 — supragingivaler Zahnstein, bedeckt max. 2/3 der Zahnkrone oder supgingivaler Zahnstein
3 — supragingivaler Zahnstein, bedeckt mehr als 2/3 der Zahnkrone oder supgingivaler Zahnstein zirkulär.

45 Bis auf die Patientengruppe, welche mit reiner NaEDTA-Lösung (0,6%) behandelt wurde, wurden alle anderen mit dem erfindungsgemäßen Therapeutikum behandelten Patienten mit einer aktiven Placebo-Gruppe verglichen. Bei diesem aktiven Placebo handelte es sich um die erfindungsgemäße Lösung, jedoch ohne den Wirkstoff NaEDTA.

Die oben genannten Indices wurden bei allen Patienten vor der Behandlung sowie drei Wochen nach Behandlungsbeginn bestimmt.

50 Dabei ergaben sich die in der Tabelle angegebenen Befunde:

55

60

65

Tabelle

	Placebo vor Behandlungs- beginn	Placebo 3 Wochen nach Be- handlungs- beginn	Therapeuti- kum vor Be- handlungs- beginn	Therapeu- tikum drei Wochen nach Be- handlungs- beginn	
Gingiva Index					5
EDTA-Tris mit Adstringentien	0,89	1,08	0,79	0,19	15
NaEDTA			1,04	1,1	
Papillen Blut. Index					20
EDTA-Tris mit Adstringentien	1,42	0,81	0,88	0,37	
NaEDTA			2,1	2,1	25
Calculus Index					
EDTA-Tris mit Adstringentien	0,89	0,92	0,85	0,67	
NaEDTA			1,58	1,81	30

Aus den in der Tabelle angegebenen Untersuchungsergebnissen der Doppelblindstudie lassen sich die folgenden Rückschlüsse ziehen:

EDTA-Tris in Verbindung mit Adstringentien führt zu einer deutlich verringerten Entzündung des Parodontiums, ausgedrückt in Gingiva-Index- und Papillen-Blutungs-Index-Einheiten, im Gegensatz zum verwendeten aktiven Placebo, bestehend nur aus Adstringentien. Insbesondere auch gegenüber der reinen NaEDTA-Lösung gleicher Konzentration, die überraschenderweise praktisch keinen statistisch nachweisbaren Effekt auf die erhobenen Parameter zeigte, ergaben sich signifikante Verringerungen der Entzündung des Parodontiums bei Anwendung des erfindungsgemäßen Therapeutikums.

Auch ein dekalzifizierender Effekt, der sich durch eine Verringerung der Zahnsteinbildungen manifestierte, konnte überraschenderweise weder bei der aktiven Placebo- noch bei der reinen NaEDTA-Lösung gleicher Konzentration beobachtet werden. Dieser erwünschte Effekt trat nur bei Verwendung des erfindungsgemäßen Therapeutikums ein.

Es ergibt sich somit aus der mit insgesamt 44 Patienten als internationale Doppelblindstudie durchgeführten Untersuchung, daß EDTA-Tris in Verbindung mit Adstringentien einen unerwartet synergistischen Effekt auf die Bekämpfung von Entzündungen am erkrankten Parodontium ausübt im Gegensatz zum reinen Na-Salz des EDTA, das nach den vorliegenden Ergebnissen bei gleicher verwendeter Konzentration praktisch keinen statistisch nachweisbaren Effekt bewirkt.

Patentansprüche

1. Therapeutikum für den Mundbereich mit einem Träger und einem Gehalt an EDTA, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich einen Gehalt an wenigstens einem Adstringens aufweist und der pH-Wert des Therapeutikums mittels Tris(hydroxymethyl)-aminomethan auf einen Wert von 5 bis 9 eingestellt ist.
2. Therapeutikum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das EDTA in Form eines Alkalisalzes, vorzugsweise eines Natriumsalzes, vorliegt.
3. Therapeutikum nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an EDTA 0,2 bis 1,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,4 bis 0,8 Gew.-%, besonders bevorzugt etwa 0,6 Gew.-%, beträgt.
4. Therapeutikum nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert auf 8 eingestellt ist.
5. Therapeutikum nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Adstringens alfa-Bisabolol und/oder Hammamelisextrakt enthalten ist.
6. Therapeutikum nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger flüssig oder pastös ist.
7. Therapeutikum nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige Träger destilliertes Wasser oder eine wäßrige Lösung ist.

8. Therapeutikum nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich Vitamin A und/oder Vitamin E enthält.

9. Therapeutikum nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich ein oder mehrere Geschmacksstoffe und/oder einen oder mehrere Emulgatoren enthält.

5 10. Therapeutikum nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch einen Gehalt an, in Gew.-%, 0,6% NaEDTA, 0,005% alfa-Bisabolol, 0,10% Hammamelisextrakt, 0,12% Geschmacksstoff, 0,625% eines ersten Emulgators, 0,01% eines zweiten Emulgators sowie als Rest destilliertes oder entmineralisiertes Wasser.

11. Therapeutikum nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Prophylaxe und Therapie von Parodontopathien.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65